



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**  
**TÍTULO: EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD**  
**DEL INHIBIDOR DE LA POLIMERASA**  
**SOFOSBUVIR EN PACIENTES CON**  
**HEPATITIS C CRÓNICA**

Autores: Sergio Garrido Díez / Aarón Rodríguez González

D.N.I.: 02729543H / 50558058-X

Tutor: Álvaro Giménez Manzorro

Convocatoria: Junio

## Índice

Resumen.....	Pág. 2
Introducción y antecedentes.....	Pág. 3
<i>Hepatitis viral aguda</i> .....	Pág. 3
<i>Estructura del VHC</i> .....	Pág. 4
<i>Epidemiología del VHC</i> .....	Pág. 5
<i>Diagnóstico de infección por VHC</i> .....	Pág. 6
<i>Tratamiento de la Hepatitis C</i> .....	Pág. 7
<i>Objetivo</i> .....	Pág. 13
Material y métodos.....	Pág. 13
Resultados y discusión.....	Pág. 15
Conclusión.....	Pág. 16
Bibliografía.....	Pág. 17

## **Resumen**

### *Objetivo*

Describir la efectividad y los efectos adversos del tratamiento con sofosbuvir para la hepatitis C crónica.

### *Métodos*

Estudio observacional retrospectivo, desarrollado entre Febrero y Marzo de 2015. Se registró la información de la historia clínica y del programa de prescripción electrónica en una base de datos de Excel. Las características basales analizadas fueron: demográficas (sexo, edad), genotipo viral, clínicas (cirrosis, trasplante) y de tratamiento (combinación antiviral y duración).

Se evaluó la efectividad mediante la respuesta viral sostenida 12 semanas post-tratamiento (RVS12). Se analizó la seguridad mediante el registro de los efectos adversos: anemia, neutropenia, trombopenia, síntomas gastrointestinales, rash cutáneo, tos, disnea, fatiga, infecciones. Además, se registraron las medidas de soporte para los mismos.

### *Resultados*

Se incluyeron a 7 pacientes [71,4% hombres, edad media 54,6 años (DE=5,7)]. Todos los pacientes presentaron genotipo 1 (1b 85,8%). Cinco pacientes eran trasplantados, dos de ellos cirróticos. Su prescripción fue: sofosbuvir+daclatasvir+ribavirina (2 pacientes), sofosbuvir+ribavirina+interferon (2 pacientes), sofosbuvir+ribavirina (1 paciente). Los 2 pacientes no trasplantados eran cirróticos (1 cirrótico descompensado) y recibieron sofosbuvir+ribavirina.

El 85,8% de los pacientes alcanzaron RVS12. No alcanzó RVS12 el paciente cirrótico descompensado, cuyo tratamiento fue sofosbuvir + ribavirina.

Los efectos adversos encontrados fueron: anemia (42,9%), trombopenia (14,3%), rash cutáneo (42,9%), fatiga (71,4%), síntomas gastrointestinales (42,9%), tos (14,3%), disnea (57,1%), infecciones (14,3%). Dos pacientes requirieron eritropoyetina y reducción de dosis de ribavirina.

## *Conclusiones*

La nueva terapia de la hepatitis C ha mostrado una elevada efectividad en una serie de pacientes con enfermedad hepática avanzada y trasplantados. Los efectos adversos detectados son los previstos para un tratamiento con ribavirina y peginterferón, lo que indica que los nuevos antivirales añaden menos efectos adversos al tratamiento.

## **Introducción y antecedentes**

La hepatitis se define como la inflamación del hígado y puede estar ocasionada por enfermedades autoinmunes, reacciones a toxinas o medicamentos, enfermedades infecciosas o por virus hepatotrópicos (1).

### *Hepatitis viral aguda*

Los virus hepatotrópicos responsables de la hepatitis viral aguda son: el virus de la hepatitis A (VHA), virus de la hepatitis B (VHB), virus delta asociado con la hepatitis B (VHD), virus de la hepatitis C (VHC) y virus de la hepatitis E (VHE). Se diferencian unos de otros en el modo de transmisión, tiempo de incubación, mecanismo de producción de la enfermedad, grado o nivel de daño hepático, cronificación y capacidad de quedar latente y pasar a estado de portador (1).

El daño hepático en la hepatitis viral se produce tanto por lesión celular directa, como por consecuencia de una respuesta inmune frente a los antígenos del virus. Se cree que el grado de ésta respuesta inmunitaria está relacionada con el grado de inflamación y necrosis que experimenta el hígado (1).

El curso clínico de la enfermedad varía en función de la persona infectada y del virus, pudiendo evolucionar como infección asintomática, hepatitis aguda, portador asintomático, portador con hepatitis crónica con progresión a cirrosis o no, o como enfermedad fulminante hepática (1).

Las manifestaciones de la hepatitis viral aguda se diferencian en tres fases: el período prodrómico o preictérico, el ictérico y el de convalecencia. En la fase prodrómica los síntomas y signos de la enfermedad son poco específicos, aunque este período también puede comenzar de forma violenta, con fiebre y escalofríos. Además, durante ésta fase, los niveles de transaminasas AST y ALT presentan unos valores superiores a los normales en suero. El comienzo del período ictérico coincide con el incremento en los

niveles de bilirrubina, y suele aparecer de 5 a 10 días tras la primera fase de la enfermedad, un aumento en los valores de la bilirrubina sanguínea provoca una situación clínica denominada ictericia, que se caracteriza por una coloración amarilla en la piel y mucosas. Los síntomas prodrómicos suelen empeorar al comienzo de la ictericia, aunque irán mejorando paulatinamente. La evidencia de ictericia será mayor o menor, según el tipo de virus infectivo, como por ejemplo en la infección por VHC, la aparición de ictericia será menos probable. Durante este segundo período, los signos clínicos más comunes son la irrupción de un prurito intenso y de hipersensibilidad a la exploración externa del hígado. En el período de convalecencia se produce una curación de los síntomas y signos clínicos de la enfermedad, en el cual la recuperación completa del estado de salud varía en función del virus hepatotrópico causante de la hepatitis (1).

En la infección por VHC, VHB y VHD puede producirse una situación tras la recuperación de la enfermedad que se conoce como estado de portador, en la que el huésped pese a haberse curado totalmente, clínicamente hablando, aún tiene el virus en estado latente, y por consiguiente es capaz de infectar a otros individuos. Hay dos tipos de portadores: los sanos, que tienen pocos o ningún signo clínico de la enfermedad, y los portadores crónicos, con síntomas de la enfermedad o no. La probabilidad de adquirir el estado de portador depende en gran medida de dos factores: la edad del individuo a la hora de contraer la infección y su respuesta inmune. En el caso de los pacientes infectados con VHC: 75-85% evolucionan a Hepatitis C crónica, 5-20% padecerán cirrosis y 1-5% presentará carcinoma hepatocelular (CHC) (1).

### *Estructura virus hepatitis C*

La hepatitis C está causada por un virus de ARN monocatenario de polaridad positiva, empaquetado en una partícula vírica de unos 60 nm de diámetro, encuadrado dentro de la familia *Flaviviridae* (2,3). Tras la traducción del material genómico se originará una poliproteína, la cual tras ser procesada producirá tres proteínas estructurales (core, E1 y E2) y siete proteínas no estructurales (p7, NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B). Cada proteína cumple una función diferente: core constituye la nucleocápsida que engloba el ARN; E1/E2 son glicoproteínas que forman parte de la envuelta lipídica, la cual permite la entrada del virus en los hepatocitos y neutraliza la proliferación de anticuerpos; P7 forma un canal iónico implicado en funciones de ensamblaje y

secreción del virus; NS2 cumple una función de cisteín-proteasa esencial para el procesamiento de la poliproteína; NS3 con doble actividad serín-proteasa (junto con NS4A como cofactor) y helicasa; NS4B provoca cambios en la membrana intracelular esenciales en la replicación viral; NS5A implicada en replicación y ensamblaje del virus; NS5B que actúa como ARN polimerasa-ARN dependiente (3,4,5).

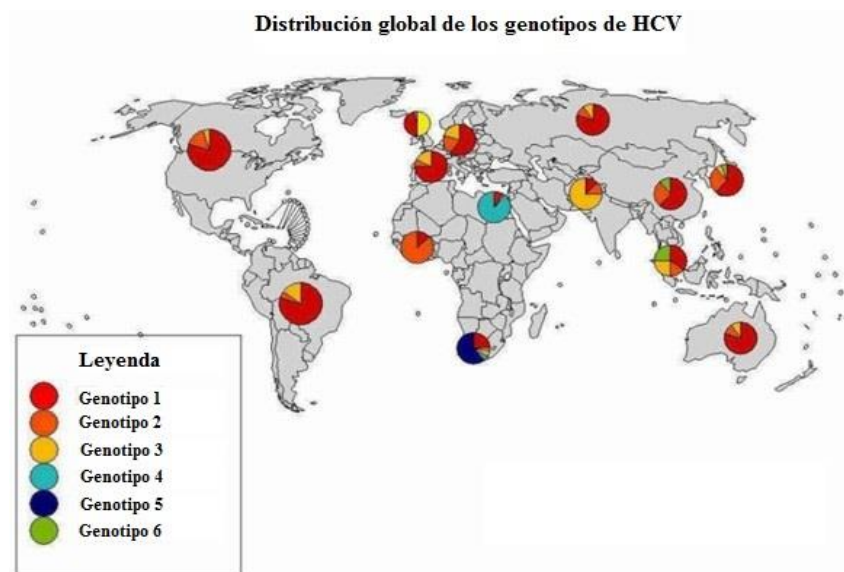
### *Epidemiología del VHC*

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima la prevalencia mundial del VHC en el 3% de la población total, lo que correspondería a 130-170 millones de infectados, con una gran variabilidad entre diferentes regiones, países, grupos de edad y de riesgo (6).

Las regiones con mayor prevalencia a nivel mundial son África y Oriente Medio, donde la prevalencia oscila entre 2-15% de la población según el país. Mientras que en el norte de América, Australia, Japón y en el norte y oeste europeo, la prevalencia no supera el 2% en ningún país. En general, los países en vías de desarrollo presentan una gran carga de infectados por el VHC, mientras que en los países desarrollados la prevalencia es baja, pero con diferencias marcadas en el mapa epidemiológico según la región (6).

Existen, al menos, 7 genotipos del VHC, y 67 subtipos (6). La patogenicidad del VHC se debe fundamentalmente a este hecho, puesto que permite al propio virus sortear en gran medida la respuesta inmune del huésped, al igual que ocurre con los fármacos antivirales (1).

Mapa que muestra la distribución global de los diferentes genotipos del VHC.  
Fuente: OMS (2009).



Antes de 1990, la incidencia de transmisión del VHC por transfusiones de sangre estaba entre el 5-13%, a partir de ese año se redujo el porcentaje de hepatitis C post-transfusional al 1%, por los estudios de marcadores serológicos de VHC en bancos de sangre. En los pacientes tratados con hemodiálisis, se ha observado una incidencia del virus del 11,6% en Europa, mientras que en España estaría en torno al 19,5%. Actualmente una de las principales vías de transmisión es el uso de drogas inyectables, con una prevalencia del virus que va desde el 31% al 98%, dependiendo de la zona geográfica. Otros modos, menos frecuentes, de contraer la infección son: mediante la realización de tatuajes, acupuntura y perforaciones; a través del contacto sexual; por transmisión vertical; o en el ámbito ocupacional, es decir, el personal sanitario expuesto a riesgo de accidentes con agujas de personas infectadas (1,7).

El tiempo de incubación es muy variable, va desde los 15 a los 150 días (con un promedio de 50 días) (1). En lo relacionado a las manifestaciones clínicas, la hepatitis C presenta unos síntomas que tienden a ser más leves que otros tipos de hepatitis viral. Los infectados permanecen asintomáticos o manifiestan síntomas inespecíficos. Al contrario que en el resto de hepatitis virales, las personas con hepatitis C no suelen presentar ictericia, hecho que sólo ocurre en el 25-30% de los casos. Estas evidencias clínicas suelen durar de 2 a 12 semanas. La insuficiencia hepática fulminante por VHC es muy poco frecuente, mientras que el principal problema del virus radica en que es la causa más frecuente de hepatitis crónica, cirrosis y hepatocarcinoma en el mundo (1).

#### *Diagnóstico de infección por VHC*

Existe una enorme variedad de pruebas para el diagnóstico de la infección por VHC, fundamentalmente se pueden clasificar en dos grupos: las técnicas moleculares, que consisten en cuantificar el ARN del VHC en suero; y las pruebas serológicas, cuyo fundamento es detectar la presencia de inmunoglobulinas frente a los antígenos del VHC. Actualmente se usa una combinación de ambas para el diagnóstico (8).

Primero se realiza una prueba serológica llamada enzimoimmunoensayo (EIA) (8), que consiste en la detección de anticuerpos IgG específicos frente al VHC. Actualmente, los EIA son de tercera generación, en los cuales los IgG se ponen en contacto con cuatro tipos diferentes de proteínas sintéticas; los anticuerpos comienzan a alcanzar niveles detectables en suero entre cuatro y diez semanas post-infección, y persisten durante un período de tiempo elevado, incluso, de por vida (8). Esta prueba es indicativa de

infección por VHC, pero no permite saber si la infección se ha resuelto, si se trata de una infección aguda, o crónica. Los EIA de tercera generación presentan una sensibilidad del 97% y una especificidad del 99% (7,8).

Si se ha obtenido un resultado positivo, se pone en práctica una técnica molecular cualitativa, llamada reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con el objetivo de determinar de si existe infección concurrente, o se trata de una infección de la cual el paciente ya se ha recuperado. La PCR positiviza entre la primera y segunda semana post-infección (8).

Si el resultado de la PCR fuese positivo indica que el paciente está infectado por el VHC, para poder diferenciar entre infección aguda o crónica sería necesario recurrir a la historia clínica del paciente, aunque se trata de una prueba poco específica. Si, por el contrario, el test da negativo, indicaría que la infección ya se ha resuelto, aunque para confirmarlo sería necesaria la realización de la misma prueba seis meses después con la consecución del mismo resultado, descartándose así la infección crónica por VHC, puesto que durante ésta el ARN viral está presente intermitentemente en la sangre (8).

#### *Tratamientos de la Hepatitis C*

##### **Ribavirina (RBV).**

La ribavirina (1-β-D-ribofuranosil-1H-1,2,4 triazol-3-carboxamida) es un nucleósido sintético de la guanosina. Es un antivírico de amplio espectro que *in vitro* se demuestra activo frente a virus de ácido desoxirribonucleico (ADN) y de ácido ribonucleico (ARN). Tiene acción *in vitro* sobre los virus de las hepatitis B y C, VHS e incluso VIH. Su mecanismo de acción todavía no está bien establecido; probablemente varíe según el tipo de virus. Utiliza las enzimas celulares para fosforilarse en el interior de la célula (9).

Su biodisponibilidad oral es del 35-50%. Con tratamientos prolongados aparecen alteraciones gastrointestinales y neurológicas (cefalea, insomnio y somnolencia). Tiene capacidad teratógena en animales de experimentación. Las interacciones farmacológicas son escasas; se ha propuesto cierto antagonismo con la AZT (9).



## **Interferón.**

Forman un grupo de proteínas, específicas de especie, sintetizadas en células eucariotas en respuesta a una gran variedad de estímulos, entre los que destacan las infecciones víricas. No tienen acción antivírica directa, actúan provocando en la célula hospedadora la elaboración de proteínas con actividad antivírica, con lo que, de forma indirecta, inhiben la replicación vírica (9).

Los interferones  $\alpha$  no tienen biodisponibilidad oral y se administran por vía intramuscular o subcutánea. Durante el tratamiento, los efectos adversos son muy frecuentes (70-90%). En más del 75 % de los pacientes aparece un síndrome “gripal” que comienza a las 2-6 h de la administración y persiste durante 6-12 h, disminuye de forma gradual con el tiempo y desaparece tras las 2-3 primeras semanas. Se previene o minimiza con analgésico-antitérmicos y no suele ser motivo de cese de tratamiento, aunque puede obligar a un incremento paulatino de la dosis (9).

Se han descrito alteraciones gastrointestinales y neurológicas (ansiedad, depresión, estados confusionales, letargia, trastornos del gusto y del olfato, trastornos cognitivos y de la personalidad y, raramente, convulsiones). También se ha descrito fatiga, caída de cabello, hipertrigliceridemia y alteraciones hematológicas reversibles (granulocitopenia y trombocitopenia (9)).

La **pegilación o unión de polietilenglicol (PEG)** a una proteína es un método utilizado con diversos fármacos para retrasar su eliminación, prolongar su actividad y, por lo tanto, mejorar su rendimiento. El fármaco pegilado es una molécula de mayor tamaño y este factor condiciona su semivida y su actividad. En la actualidad existen dos interferones  $\alpha$  pegilados: peg- interferón  $\alpha$  2a y peg- interferón  $\alpha$  2b. Ambos poseen propiedades fisicoquímicas diferentes (9).

El peg-interferón  $\alpha$  2a (PEG-IFN-2a) tiene un peso molecular de 40.000 Da y está formado por una molécula ramificada de polietilenglicol. El peg-interferón  $\alpha$  2b (PEG-IFN-2b) está formado por una molécula lineal de polietilenglicol y tiene un peso molecular de 12.000 Da (9).

El tamaño condiciona a su  $t_{1/2}$ , que en el caso del PEG-IFN-2a es de 65-70 h (casi 10 veces superior a la del IFN-2a), y en el del PEG-IFN-2b es de 40 h como corresponde a su menor tamaño. Las concentraciones plasmáticas alcanzadas dependen del peso del

individuo en el caso del PEG-IFN-2b y son más independientes en el caso del PEG-IFN-2a; por ello, en el primer caso su dosificación se hará en función del peso, y en el segundo no (9).

Ambos compuestos son muy estables, se administran por vía subcutánea y consiguen concentraciones mantenidas durante al menos 140 h, lo que permite su administración en dosis única semanal, lo que contrasta con los picos obtenidos por los interferones no pegilados, que desaparecerían en 2 h y, por consiguiente, con el esquema de tres inyecciones semanales, los niveles se mantenían indetectables durante los 4 días de la semana (9).

### **INHIBIDORES DE ENZIMAS VÍRICAS.**

El genoma del virus de la hepatitis C codifica 10 poliproteínas: tres de ellas son proteínas estructurales y las siete restantes son no estructurales. Tres de las proteínas no estructurales, NS3/4A, NS5A y NS5B, juegan un papel fundamental en la replicación del VHC, por lo que su inhibición constituye uno de los principales objetivos de actuación en el tratamiento de la hepatitis C crónica (10).

- Inhibidores de proteasa NS3/4A, serin proteasa imprescindible para la replicación viral. Entre los inhibidores de la NS3/4A se encuentran el boceprevir, el telaprevir, el simeprevir y el paritaprevir.
- Inhibidores de NS5A, fosfoproteína involucrada en varios pasos de la replicación del VHC, entre ellos el daclatasvir, el ledipasvir y el ombitasvir.
- Inhibidores de la polimerasa NS5B, que pueden ser nucleósidos o no análogos. Esta proteína es ARN polimerasa dependiente del ARN viral, que también es vital para la replicación del VHC. Entre estos inhibidores está el sofosbuvir y el dasabuvir.

### **Boceprevir**

La resistencia del VHC al boceprevir se asocia a mutaciones únicas localizadas en diferentes posiciones, que reducen en varias veces la sensibilidad al fármaco. La incorporación de una segunda mutación puntual, llega a reducir la sensibilidad 80 veces (9).

Se administra por vía oral y su absorción mejora con la comida (hasta el 65%). Su volumen de distribución es cercano a los 800L y se une a proteínas en un 75%. Su  $t_{1/2}$  de eliminación es de 3,4 h. Se excreta principalmente por las heces (9).

Sus efectos adversos más frecuentes son, aunque puede alterar todas las líneas celulares hematológicas, principalmente anemia, lo que obliga a la monitorización frecuente del tratamiento; ocasionalmente, exantemas graves que han obligado a suspender el tratamiento y que tardaron semanas en desaparecer. Puede producir fatiga (60%). Puede presentar interacciones a través del CYP3A4: además de sustrato, se comporta como inhibidor (9).

La dosis diaria recomendada es de 100-400 mg al día (11).

### **Telaprevir**

El grado de capacidad inhibitoria del telaprevir sobre la proteasa NS3 es máximo para genotipo 1a, 1b y 2, pero es sustancialmente menor para el 3 y el 4. La resistencia del VHC al telaprevir se asocia a mutaciones únicas localizadas en diferentes posiciones que reducen entre 3 y 25 veces la sensibilidad al fármaco (9).

Su absorción en el intestino delgado mejora con alimentos, especialmente grasos. Su  $V_d$  es de 252 L y se une a proteínas en un 76%. Se metaboliza por CYP3A4 y otras vías como hidrólisis, oxidación y reducción, con una  $t_{1/2}$  de eliminación de 9 a 11 h. Se elimina principalmente por las heces y en un 1% por el riñón (9).

Los efectos adversos son muy similares al boceprevir, aunque la incidencia de anemia puede ser inferior. Puede tener interacciones a través del CYP3A4 (9).

La dosis recomendada es de 750 mg cada 8 hora (11).

### **Simeprevir.**

La dosis recomendada es de 150 mg (una cápsula) una vez al día. Su unión a proteínas es extremadamente alta (mayor del 99,9%), principalmente a la albúmina. La eliminación es, mayoritariamente, vía biliar. Por ello, no es necesario realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (12).

Los efectos adversos más comunes son el rash cutáneo, pruritos y náuseas, cuya frecuencia se ve aumentada cuando se utiliza en combinación con PEG-IFN- $\alpha$  y RBV.

Así mismo, se ha observado que en el 10% de los casos puede provocar una hiperbilirrubinemia leve transitoria que no está acompañada de cambios en otros parámetros hepáticos (12).

### **Ritonavir/paritaprevir/ombitasvir y dasabuvir.**

El paritaprevir es un inhibidor de la proteasa NS3A que es metabolizado principalmente por el CYP3A4 y, por ello, se coadministra con una dosis baja de ritonavir, ya que éste inhibe el CYP3A. Esta asociación permite que la dosis de paritaprevir sea menor que la que se sería necesaria si no hubiera ritonavir. El ombitasvir por su parte, es un inhibidor de la polimerasa NS5A, que se administra en combinación con en paritaprevir/ritonavir. La dosis recomendada es de dos comprimidos diarios de ritonavir/paritaprevir/ombitasvir (50 mg/75 mg/ 12,5 mg por comprimido) tomado con alimentos. El dasabuvir es un inhibidor no nucleósido de la polimerasa NS5B dependiente del ARN viral, cuya dosis recomendada es de 250 mg dos veces al día en combinación con ritonavir/paritaprevir/ombitasvir para pacientes con genotipo 1 (13).

El paritaprevir se excreta principalmente en las heces, al igual que el ombitasvir, mientras que el dasabuvir se metaboliza en el hígado y su metabolito principal se elimina vía biliar y fecal (13).

Los principales efectos adversos de esta combinación son náuseas y fatiga (13).

### **Daclatasvir.**

El daclatasvir es un antiviral de acción directa que actúa inhibiendo específicamente la NS5A, una proteína con diversas funciones implicadas en la replicación del VHC y el ensamblaje de los viriones. El fármaco se une selectivamente en concentraciones picomolares a la proteína NS5A, alterando así localización subcelular, sus procesos de hiperfosforilación e inhibiendo la síntesis de ARN viral. La proteína NS5a es una proteína intensamente fosforilada que, una vez escindida de la poliproteína viral, localiza a las membranas donde se une a la fracción 3'-terminal del ARN viral recién sintetizado y participa en la replicación del genoma viral, en parte a través de interacciones con la ATN polimerasa dependiente del ARN viral (NS5B). A pesar de su extraordinaria actividad frente al VHC, el daclatasvir tiene una baja barrera de resistencia a las mutaciones. La dosis recomendada es de 60 mg (30 mg en reducción de dosis) una vez al día por vía oral con o sin alimentos (10,11,12,14,15,16).

### **Ledipasvir.**

Se trata de un inhibidor de la NS5A. Se usa combinado con el sofosbuvir en un solo comprimido (Harvoni®), que contiene 400 mg de sofosbuvir y 90 mg de ledipasvir que son las dosis diarias recomendadas (13).

La vía de eliminación principal del ledipasvir es mediante excreción biliar, aunque también se excreta una minoría vía renal (1%), vía principal de eliminación del sofosbuvir. Los principales efectos adversos son fatiga y cefaleas (13).

### **Sofosbuvir.**

El sofosbuvir es un análogo de nucleótido que actúa inhibiendo de forma selectiva la polimerasa NS5B, una ARN polimerasa dependiente del ARN; esta inhibición impide la replicación del material genético viral. En realidad, el sofosbuvir es un profármaco del 2-desoxi-2-fluoro-2-C-metiluridina monofosfato, que requiere ser fosforilado en el interior de los hepatocitos hasta formar el trifosfato, la forma biológicamente activa, análogo de UTP que compete con el uridilato por la incorporación a la zona activa de la NS5B polimerasa del VHC, provocando la finalización prematura del proceso de replicación de la nueva cadena de ARN viral en formación. El sofosbuvir es activo sobre todos los genotipos del VHC, con valores de concentración inhibitoria para el 50% (CI<sub>50%</sub>) que van desde 0,01 a 2,6 µM. (12,17,18)

La resistencia del VHC a sofosbuvir está directamente relacionada con mutaciones que conducen a determinadas variaciones en la secuencia peptídica de la ARN polimerasa NS5B, siendo la más comúnmente descrita como causante de una reducida susceptibilidad al fármaco por los VHC la mutación S282T, por sustitución de serina por treonina en la posición 282 de la cadena peptídica. Esta mutación no parece afectar a la susceptibilidad del VHC a otros tipos de antivirales de acción directa. (12,17,18)

La dosis de sofosbuvir es de 400 mg, administrado por vía oral una vez al día, acompañado de alimentos y en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C. (18,19)

No se han identificado reacciones adversas específicas para sofosbuvir. Durante el tratamiento con sofosbuvir en combinación con ribavirina o con peginterferón alfa y ribavirina, las reacciones adversas más frecuentemente notificadas concuerdan con el

perfil de seguridad previsto para el tratamiento con ribavirina y peginterferón alfa, sin un aumento de la frecuencia ni de la gravedad de las reacciones adversas previstas. (19)

### **Tratamiento del VHC en pacientes con hepatitis C crónica en función de su genotipo.**

Se pueden utilizar diferentes combinaciones, dependiendo del genotipo, durante 12 semanas, generalmente. (17)

- a) PEG-IFN-  $\alpha$  + RBV + sofosbuvir: se puede utilizar en todos los genotipos (1a, 1b, 2, 3, 4, 5 y 6).
- b) PEG-IFN-  $\alpha$  + RBV + simeprevir: Se utiliza en los genotipos 1 y 4.
- c) Sofosbuvir + RBV: Se utiliza en los genotipos 2 y 3.
- d) Sofosbuvir/ledipasvir: Se utiliza en los genotipos 1, 4,5 y 6.
- e) Ritonavir/paritaprevir/ombitasvir + dasabuvir: Solo se usa en el genotipo 1.
- f) Ritonavir/paritaprevir/ombitasvir: Solo se emplea en el genotipo 4.
- g) Sofosbuvir + simeprevir: Se utiliza en los genotipos 1 y 4.
- h) Sofosbuvir + daclatasvir: Se puede utilizar en todos los genotipos

### *Objetivo*

El propósito del trabajo es observar la efectividad y las complicaciones surgidas a lo largo del tratamiento con los nuevos antivirales disponibles, principalmente del sofosbuvir, para el tratamiento en pacientes con hepatitis C crónica.

### **Material y métodos**

Para lograr nuestro objetivo se llevó a cabo un estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo, durante los meses de Febrero y Marzo de 2015. Se incluyó a los pacientes que cumplían los siguientes criterios: individuos con hepatitis C crónica tratados con los nuevos antivirales en régimen de uso compasivo, a los que se les realizó un seguimiento durante la terapia entre Enero de 2014 y Diciembre del mismo año, que acudieron a las consultas de la Unidad de Dispensación a Pacientes Externos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

El primer paso fue desarrollar una base de datos de Excel, para ello, se recopiló información referente a los pacientes a estudio de la base informática de historias clínicas y del programa Farhos® de prescripción electrónica del Hospital Gregorio

Marañón, donde las siguientes variables fueron analizadas: datos demográficos (sexo, edad y peso), de infección (genotipo viral y subtipo), analíticos (valores de plaquetas, hemoglobina y neutrófilos antes de comenzar el tratamiento), datos relacionados con la situación clínica del paciente (tipo de paciente en función de la terapia previa, trasplante previo al tratamiento y grado de fibrosis y/o cirrosis antes de comenzar con la nueva terapia antiviral) y de tratamiento (combinación antiviral, duración de la terapia (semanas y días), eficacia (mediante el seguimiento de la carga viral (CV), en copias/ml y logaritmo) y efectos adversos).

En lo referente al dato de tipo de paciente, se clasificaron en seis tipos en función de la respuesta al tratamiento recibido anteriormente: paciente naïve, si no había sido tratado previamente al inicio de la nueva terapia antiviral; recidiva, si el paciente había alcanzado una carga viral indetectable, pero tras finalizar el tratamiento se detectaron nuevamente copias del virus; respuesta parcial, si se logró un descenso de dos logaritmos o más en la carga viral, pero no se alcanzó la remisión completa; no respuesta a interferón (IFN) con ribavirina (RBV), si el ARN viral no disminuyó o lo hizo, pero el descenso fue inferior a los dos logaritmos; no respuesta a triple terapia de IFN, RBV y Boceprevir o Telaprevir, descenso nulo o menor a dos logaritmos en la carga viral; desconocida, si se ignora el descenso alcanzado en el ARN del VHC o si fue tratado anteriormente.

La efectividad se determinó a través de la respuesta viral sostenida tras 12 semanas post-tratamiento (RVS12). Este dato se obtuvo al observar, a través de la base informática de historias clínicas, el valor de la carga viral 12 semanas después de la finalización de la terapia por el paciente. Se concluyó que el paciente mostraba RVS12 si la carga viral permanecía indetectable a las 12 semanas de haber finalizado el tratamiento antiviral.

En lo referente al análisis de la seguridad, para evaluarla se recogieron eventos sobre reacciones adversas a la medicación: anemia, neutropenia, trombopenia, rash cutáneo, fatiga, síntomas gastrointestinales, cefalea, artralgia, tos, disnea, infecciones. En los datos de anemia, neutropenia y trombopenia no solo se recogió si el paciente manifestó o no alguna de estas reacciones adversas, si no que en el caso de que se evidenciasen se anotó, además, la fecha en la que tuvo lugar el evento, el grado en el que se produjo y si fue necesario la administración de eritropoyetina (EPO) para subsanar la anemia, o de

factores estimulantes de colonias (FEC) para la neutropenia. Al recoger si el paciente evidenció rash cutáneo durante el tratamiento, también se recogió el grado del mismo.

Grado	Anemia (g/dl)	Neutropenia (unid/ml)	Trombopenia (unid/mm <sup>3</sup> )
1	10-8	1000-750	75.000-50.000
2	8-6,5	750-500	50.000-25.000
3	< 6,5	<500	<25.000

## Resultados y Discusión

En un principio nuestro estudio iba a estar formado por 9 pacientes, pero en dos de ellos no se disponían datos de respuesta al tratamiento y se acabaron excluyendo, por lo que finalmente se incluyeron 7 pacientes que fueron tratados durante 24 semanas (5 hombres (71,4 %), 2 mujeres (28,6 %)) con una edad media de 54,6 años (SD = 5,7). Según el grado de cirrosis: 3 (42,9%) presentaban cirrosis compensada, 1 (14,2%) cirrosis descompensada y 3 (42,9%) no tenían cirrosis. Cinco (71,4%) eran pacientes trasplantados. En lo referente al tipo de paciente: 2 (28,6%) fueron clasificados como naïve; el resto recibió previamente doble terapia de ribavirina y peginterferón, de los cuales 1 (14,2%) presentó respuesta parcial y 4 (57,1%) no respondieron. Tres de los pacientes (42,9%) fue tratado con doble terapia (sofosbuvir + ribavirina), mientras que de los 4 restantes (57,1%), la mitad fue tratado con triple terapia de sofosbuvir + ribavirina + daclatasvir y la otra mitad con triple terapia de sofosbuvir + ribavirina + interferón pegilado. Todos los pacientes presentaron genotipo 1 (genotipo 1b en 6 y genotipo 1a en 1). La media de ARN-VHC al comienzo del tratamiento fue de 3.200.000 UI/ml. Los resultados de la biopsia hepática previa al tratamiento determinó que un paciente presentaba fibrosis de grado 1 (14,2%), otro fibrosis de grado 3 (14,2%) y tres fibrosis de grado 4 (42,9%). Al comienzo del tratamiento, la hemoglobina media fue 12,1g/dl, los neutrófilos medios 2,2 U/ml y la media de plaquetas fue 76 U/ml.

Un elevado porcentaje de los pacientes presentaron algún efecto adverso, de mayor o menor intensidad: 5 de ellos (71,4%) presentaron fatiga, 4 (57,1%) presentaron disnea, 3 (42,9%) anemia, 3 (42,9) síntomas gastrointestinales, 3 (42,9%) rash cutáneo, 1 (14,2%) presentó tos y otro (14,2%) presentó infecciones.



Dos pacientes requirieron eritropoyetina y disminución de la dosis de ribavirina.

Se observó respuesta al final del tratamiento en la totalidad de los pacientes y respuesta viral sostenida a las 12 semanas (RVS12) en 6 (85,8%) de los 7 pacientes que terminaron el tratamiento.

Pese a la baja muestra poblacional de nuestro estudio, presenta un perfil de efectividad similar al estudio de Lawitz E y cols. (20), en el cual, mediante la terapia combinada de sofosbuvir, peginterferón y ribavirina administrada durante 12 semanas a pacientes no tratados previamente, la respuesta viral completa al finalizar el tratamiento fue alcanzada por 326 de 327 pacientes (99,7%), mientras que la RVS12 se evidenció en 295 de 327 individuos (90%). Por otro lado, en el estudio de Zeuzem S y cols. (21), en el que se analiza la doble terapia de peginterferón  $\alpha$ -2b + ribavirina en infectados con VHC de genotipo 1 y pretratados, se observa que, tanto la respuesta viral al finalizar el tratamiento (189/235 (80%)), como la respuesta viral sostenida tras 24 semanas (117/235 (50%)), alcanzan porcentajes inferiores a los de nuestro estudio.

En cuanto a la seguridad del tratamiento, nuestro trabajo presenta un perfil de reacciones adversas similar al de los dos estudios referidos en el párrafo anterior, aunque en éstos tiene lugar la interrupción de la terapia por efectos adversos severos: 5/327 (2%) en el tratamiento de sofosbuvir + peginterferón + ribavirina (20) y 7/237 (3%) en la terapia peginterferón  $\alpha$ -2b + ribavirina (21), mientras que en nuestro estudio dicha situación no llega a producirse. También es destacable la necesidad de reducción de dosis por efectos adversos que ocurre en el estudio de Zeuzem S y cols. (21), donde dicha situación se produce en 61/237 (26%) pacientes.

## **Conclusión**

Pese a que la muestra de nuestro estudio es reducida, los perfiles de efectividad y seguridad mostrados por el inhibidor de la polimerasa sofosbuvir, siempre administrado en terapia combinada, son mejores que los tratamientos previos usados para combatir la hepatitis C crónica, y así lo hemos podido apreciar en este trabajo, incluso partiendo de unos pacientes con una situación clínica muy comprometida (4 cirróticos, uno de ellos descompensado, y hasta 5 pacientes previamente trasplantados). En cuanto a la efectividad, todos menos uno mostraron RVS12, lo cual posiblemente se deba a que el tratamiento de sofosbuvir y ribavirina en pacientes con genotipo 1 de VHC es una

terapia insuficiente (22). En referencia a la seguridad, los efectos adversos detectados son los previstos para un tratamiento con ribavirina y peginterferón, lo que indica que los nuevos antivirales añaden menos efectos adversos al tratamiento.

### **Bibliografía:**

1. Porth C. Fisiopatología salud-enfermedad un enfoque conceptual. 7ª ed. Ed. Panamericana. 2007
2. Prescott LM, Harley JP, Klein DA. Microbiología. 4ª ed. Ed. McGraw Hill Interamericana. 1999
3. Manzanares Ibáñez M. Estudio de genética del virus de la hepatitis C en cultivos celulares. Revista Complutense de Ciencias Veterinarias [Internet]. 2011, Nov; [consultado en abril de 2015]; 5(2). Disponible desde: <http://revistas.ucm.es/index.php/RCCV/article/view/37329>
4. Popescu C-I, Riva L, Vlaicu O, Farhat R, Rouillé Y, Dubuisson J. Hepatitis C Virus Life Cycle and Lipid Metabolism. Biology [Internet]. 2014, Dec; [consultado en abril de 2015]; 3(4). Disponible desde: <http://www.mdpi.com/2079-7737/3/4/892/htm>
5. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology [Internet]. Norfolk (Reino Unido): Horizon Bioscience. 2006. Capítulo 1: HCV Genome and Life Cycle. [consultado en abril de 2015]. Disponible desde: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1630/>
6. Ansaldi F, Orsi A, Sticchi L, Bruzzone B, Icardi G. Hepatitis C virus in the new era: Perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. World Journal of Gastroenterology : WJG [Internet]. 2014, Ago; [consultado en mayo 2015]; 20(29):9633-9652. Disponible desde: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4123355/>
7. Huarte MP, Casi MA. Virología, pruebas diagnósticas, epidemiología y mecanismos de transmisión del VHC. Anales del Sistema Sanitario de Navarra [Internet]. 2004; [consultado en mayo 2015]; 27(2). Disponible desde [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1137-66272004000400006&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272004000400006&lng=es)
8. Jaramillo Aristizábal MC, García Rendón MV, Restrepo Gutiérrez JC. Serología en hepatitis virales. Iatreia [Internet]. 2011, Mar; [consultado en mayo de 2015]; 24(1):76-86. Disponible desde:

[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0121-07932011000100008&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932011000100008&lng=en)

9. Jesús Flórez: "Farmacología humana". 6ª ed. Ed. Elsevier Masson. 2013
10. American Association for the Study of Liver Diseases. Actualización sobre el tratamiento de la hepatitis C. 2013, Nov; [consultado en mayo de 2015]. Disponible desde: <http://asscat-hepatitis.org/wp-content/uploads/Actualizaci%C3%B3n-Tratamientos-Hep-C-2013.ASSCAT.-Castellano.pdf>
11. J. Richard Thompson. Emerging therapeutic options for the management of hepatitis C infection. 2014, Jun [consultado en junio de 2015]; 20(23): 7079–7088. Disponible desde: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4064056/>
12. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Terapéutica farmacológica de la hepatitis C; Punto Farmacológico nº 94. 2015, Feb; [consultado en junio de 2015]. Disponible desde: <http://www.portalfarma.com/Profesionales/comunicacionesprofesionales/informes-tecnico-profesionales/Documents/Informe-Hepatitis-C-PF94.pdf>
13. European Association for the Study of the Liver (EASL). Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. J Hepatol (2015) [consultado en junio de 2015]. Disponible desde: [http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(15\)00208-1/fulltext](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(15)00208-1/fulltext)
14. Bunchorntavakul C., Reddy KR. Review article: the efficacy and safety of daclatasvir in the treatment of chronic hepatitis C virus infection. Aliment Pharmacol Ther. 2015 May 27 [consultado en mayo de 2015]; doi: 10.1111/apt.13264. Disponible desde: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26014906>
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Daclatasvir (Daklinza®). 2015, Feb; [consultado en mayo de 2015]. Disponible desde: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-daclatasvir-daklinza.pdf>
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica o resumen de las características del daclatasvir. 2014, Sep; [consultado en junio de 2015]. Disponible

- desde: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR -  
\\_Product\\_Information/human/003768/WC500172848.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf)
17. Jiménez Galán R., Albacete Ramírez Á., Monje Agudo P., Borrego Izquierdo Y., Morillo Verdugo R.. Nuevos fármacos en el abordaje terapéutico de la hepatitis C. Farm Hospitalaria [Internet]. 2014 Jun [consultado en junio de 2015]; 38(3): 231-247. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S113063432014000300011&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113063432014000300011&lng=es)
  18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Sofosbuvir (Sovaldi®). 2014, Nov; [consultado en mayo de 2015]. Disponible desde: [http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/d  
ocs/IPT-sofosbuvir-sovaldi.pdf](http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-sofosbuvir-sovaldi.pdf)
  19. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica o resumen de las características del sofosbuvir. 2014, Mar; [consultado en mayo de 2015]. Disponible desde: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR -  
\\_Product\\_Information/human/002798/WC500160597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf)
  20. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodríguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C infection. The New England Journal of Medicine [Internet]. 2013, May; [consultado en mayo de 2015]; 368:1878-1887. Disponible desde: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1214853#t=article>
  21. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. Journal of Hepatology [Internet]. 2005, Nov; [consultado en mayo de 2015]; 44(1): 97-103. Disponible desde: [http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(05\)00667-7/fulltext](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(05)00667-7/fulltext)
  22. World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. 2014, Abr. 73 p.